

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 Offenlegungsschrift
10 DE 198 47 439 A 1

21 Aktenzeichen: 198 47 439.3
22 Anmeldetag: 8. 10. 1998
43 Offenlegungstag: 20. 4. 2000

Endg. A5, F. 1
Betr. A 1, 2, 6, 7

51 Int. Cl. 7:
B 01 D 15/08
G 01 N 30/00
G 01 N 30/62
// G 01 N 24/08, 21/64,
21/35, 21/47, 21/59



DE 198 47 439 A 1

71 Anmelder:

AnalytiCon AG Biotechnologie-Pharmazie, 10589
Berlin, DE

74 Vertreter:

Patentanwälte Gulde Hengelhaupt Ziebig, 10117
Berlin

72 Erfinder:

Müller-Kuhrt, Lutz, Dr., 14089 Berlin, DE; Gumm,
Holger, 13503 Berlin, DE; Notzke, Holger, 13591
Berlin, DE; God, Ralf, Dr., 14167 Berlin, DE

56 Entgegenhaltungen:

DE 196 41 210 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

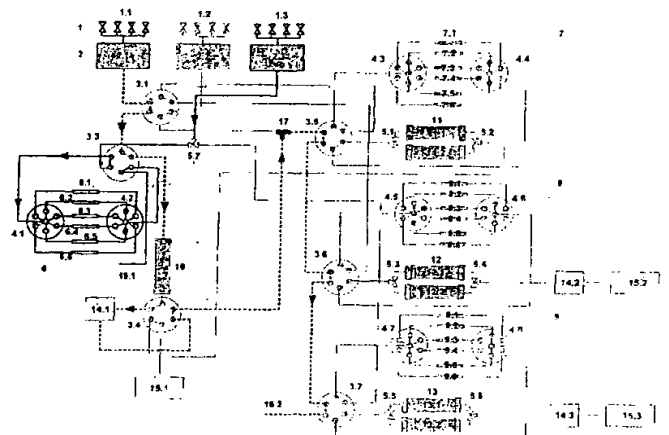
Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Verfahren und Vorrichtung zur schnellen flüssigchromatographischen Trennung von Substanzgemischen und Identifizierung von Substanzen

57 Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren und eine Vorrichtung zur schnellen flüssigchromatographischen Trennung von Substanzgemischen und Identifizierung von Substanzen.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung und ein Verfahren zur flüssigchromatographischen Trennung, Isolierung und Identifizierung von Substanzen im analytischen und semipräparativen Bereich anzubieten, mit denen sich ein Test auf Wirkung von Substanzgemischen erübrigt und es schneller als bisher möglich ist, Substanzgemische aufzutrennen, die Einzelsubstanzen zu isolieren und zu identifizieren.

Die Lösung der Aufgabe erfolgt mit einem Verfahren und einer Vorrichtung, bei denen Substanzgemische in einer softwaregesteuerten schnellen flüssigchromatographischen Zweistufentrennung in der ersten Stufe vorgeordnet und in der zweiten Stufe die vortrennten und in Auffangssäulen abgelegten Fraktionen in mindestens zwei Trennlinien parallel fein aufgetrennt, die fein aufgetrennten Fraktionen parallel identifiziert und parallel isoliert werden (Fig. 1).



DE 198 47 439 A 1

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren und eine Vorrichtung zur schnellen flüssigchromatographischen Trennung von Substanzgemischen und Identifizierung von Substanzen gemäß den Oberbegriffen der Ansprüche 1 und 5.

Beispielsweise steht in der pharmazeutischen Forschung häufig das Problem aus Substanzgemischen pharmazeutisch aktive Stoffe zu isolieren. So werden Naturstoffextrakte oder auch durch kombinatorische Chemie erzeugte Substanzgemische auf eine mögliche Wirksamkeit getestet. Aus Substanzgemischen die eine Wirksamkeit gezeigt haben, wird dann versucht die wirksamen Substanzen mit Hilfe von aufwendigen Trennverfahren zu isolieren. Danach werden die so isolierten Einzelsubstanzen des Gemisches einem erneuten Wirkungstest unterzogen. Die nun gefundenen wirksamen Einzelsubstanzen werden auf ihre Struktur hin untersucht, um möglicherweise bereits bekannte Wirkstoffe auszuschließen. Ein Nachteil dieses Verfahrens ist, daß bei dem Test der Substanzgemische durch Überlagerungseffekte die Wirksamkeit von Einzelsubstanzen unterdrückt werden kann und diese so unerkant bleiben. Ein weiterer Nachteil ist, daß durch Überlagerungseffekte eine Wirksamkeit vorgetauscht werden kann und anschließend kostenintensiv vergeblich nach diesen vermeintlichen Wirkstoffen im Substanzgemisch gesucht wird. Schließlich erfolgt nachteiligerweise der Ausschluß bereits bekannter Substanzen erst nach der Durchführung von mindestens zwei Tests auf biologische Wirksamkeit und nach aufwendigen Isolationsverfahren, was sehr kostspielig ist. Zur Durchführung dieser Tests sind in der Regel große Substanzmengen nötig, d. h., daß Trennungen im präparativen Maßstab zu erfolgen haben. Präparative Anlagen sind aber von den Investitionskosten her teurer als analytische Anlagen. Ebenso verbrauchen präparative Anlagen zur Trennung erheblich mehr Lösungsmittel und Puffersubstanzen, was ihren Betrieb teuer macht und zusätzlich größere Entsorgungsprobleme und Umweltbelastungen hervorruft.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung und ein Verfahren zur flüssigchromatographischen Trennung, Isolierung und Identifizierung von Substanzen im analytischen und semipräparativen Bereich anzubieten, mit denen sich ein Test auf Wirkung von Substanzgemischen erübrigt und es schneller als bisher möglich ist Substanzgemische aufzutrennen, die Einzelsubstanzen zu isolieren und zu identifizieren.

Die Lösung der Aufgabe erfolgt mit den kennzeichnenden Teilen der Ansprüche 1 und 5.

Vorteilhafte Weiterbildungen sind in den Unteransprüchen angegeben.

Die Erfindung weist verschiedene Vorteile auf. Die Substanzen müssen nicht mehr doppelt, nämlich vorher im Substanzgemisch und nach der Isolierung getestet werden. Erfindungsgemäß kann der aufwendige und kostspielige und zum Teil fehlerbehaftete erste Wirkungstest der Substanzgemische entfallen. Statt dessen werden nach der kombinierten Isolierung und Identifikation nur potentiell neue Wirksubstanzen weiteren Tests unterzogen. Die bisher übliche kostspielige Bearbeitung bereits bekannter Substanzen entfällt. Der Zeit- und Kostenaufwand für die Ermittlung einer neuen Wirksubstanz kann erheblich reduziert werden. Zusätzlich ist diese Verfahrensweise sicherer, denn die Testergebnisse an unbekannten Einzelsubstanzen sind eindeutig und alle im Gemisch vorhandenen Wirksubstanzen werden auch erfaßt.

Die zu untersuchenden Substanzgemische werden in einer zweistufigen Trennung bearbeitet, dabei können durch

die erfindungsgemäße Verschaltung von Trennsäulen und Festphasenextraktionsäulen (Auffangssäulen) mit der Pumpeneinheit in der zweiten chromatographischen Trennstufe mehrere Fraktionen aus dem ersten Trennungsschritt parallel getrennt werden. Somit arbeitet diese Vorrichtung erheblich schneller und damit kostengünstiger als bekannte zweistufige Vorrichtungen.

Die Identifikation der Einzelsubstanzen erfolgt durch an sich bekannten direkten computergesteuerten Vergleich der von Detektoren gewonnenen Chromatogrammen und Spektren sowie des Retentionsbereiches aus dem ersten Trennschritt und der Retentionszeit aus dem zweiten Trennschritt mit Informationen über bekannte Substanzen in einer Datenbank. Als Detektions- und Identifikationsprinzipien sind Ultraviolett-Absorption, Massenspektrometrie, Lichtstreuung, Fluoreszenz, Infrarotspektroskopie und Kernspinresonanzspektroskopie möglich. Die Einbeziehung weiterer Identifizierungsparameter wie z. B. Quelle und Herkunft der Probe ist möglich. Da weniger Tests zur Identifizierung der Substanzen im Gemisch und zum Ausschluß bereits bekannter Substanzen notwendig sind, kann diese Anlage im analytischen und semipräparativen Maßstab dimensioniert sein. Analytische und semipräparative Anlagen sind in der Anschaffung und im Betrieb wesentlich kostengünstiger als die bisher üblichen präparativen Anlagen. Durch den geringeren Lösungsmittel- und Puffersubstanzenverbrauch ist das erfindungsgemäße Verfahren und die Vorrichtung aufgrund geringerer Abfallmengen umweltfreundlicher.

Die Erfindung wird anhand einer Zeichnung und eines Ausführungsbeispiels näher erläutert.

Es zeigen

Fig. 1 eine schematische Darstellung des Ablaufes des Equilibrierens im ersten Trennschritt und Spülen der Aufgabensäulenbatterie,

Fig. 2 eine schematische Darstellung des Auftrennens eines Substanzgemisches im ersten Trennschritt und Adsorption von Fraktionen an der ersten Aufgabensäulenbatterie,

Fig. 3 eine schematische Darstellung des Auftrennens eines Substanzgemisches im ersten Trennschritt und Adsorption von Fraktionen an der zweiten Aufgabensäulenbatterie,

Fig. 4 eine schematische Darstellung des Auftrennens eines Substanzgemisches im ersten Trennschritt und Adsorption von Fraktionen an der dritten Aufgabensäulenbatterie,

Fig. 5 eine schematische Darstellung der Equilibrierung der Trennsäulenbatterien des zweiten Trennschrittes,

Fig. 6 eine schematische Darstellung einer parallelen Trennung absorbierter Fraktionen im zweiten Trennschritt und

Fig. 7 eine schematische Darstellung des Equilibrierens einer Aufgabensäulenbatterie.

Fig. 1 bis Fig. 7 zeigen beispielhaft den Aufbau und das Ablaufschema einer erfindungsgemäßen Vorrichtung mit einer Trennsäule und drei nachgeordneten Trennlinien.

Eine Pumpeneinheit 2, die aus drei Pumpen 2.1 bis 2.3 besteht, ist über die 6-Wege-2-Positions-Ventile 3.1 und 3.3 sowie dem 3-Wege-2-Positions-Ventil 5.7 mit einer Aufgabensäulenbatterie 6, einer Trennsäule 10, für die erste Trennstufe und einer zweiten Trennstufe, die aus drei parallel betreibbaren Trennlinien besteht, denen jeweils ein 6-Wege-2-Positions-Ventil 3.5, 3.6 und 3.7 vorgeordnet ist, verbunden. Damit ist es möglich, die mobile Phase in jeder gewünschten Zusammensetzung nacheinander und parallel in alle Bereiche der Vorrichtung zu transportieren.

Jede Trennlinie weist eine Aufgabensäulenbatterie 7, 8 und 9 und eine Trennsäulenbatterie 11, 12 und 13 auf. Beispielsweise enthält die Aufgabensäulenbatterie 7 die Aufgabensäulen 7.1 bis 7.6 und die Trennsäulenbatterie 11 die Trennsäulen 11.1 und 11.2. Die beiden weiteren dargestellten Trennlinien

sind identisch aufgebaut. Andere Varianten mit mehr Aufgabesäulen 6.1 bis 6.6 der Aufgabesäulenbatterie 6, mehrerer Trennsäulen 10, mehr als drei Auffangssäulenbatterien 7, 8 und 9 mit jeweils mehr als sechs Auffangssäulen und mehr als drei Trennsäulenbatterien 11, 12 und 13 mit mehr als sechs Trennsäulen pro Batterie sind möglich.

Im folgenden wird der Ablauf des erfindungsgemäßen Verfahrens beispielhaft beschrieben. Substanzgemischproben werden jeweils in einem Lösungsmittel gelöst und mit einem Adsorbenten versetzt.

Anschließend wird das Lösungsmittel mittels eines Rotationsverdampfers entfernt, damit die mit Probenmaterial belegten Adsorbenten rieselfähige Eigenschaften erreichen. Die mit dem Substanzgemisch belegten Adsorbenten werden in die Aufgabesäulen 6.1 bis 6.6 der Aufgabesäulenbatterie 6 verfüllt und in die Aufgabesäulenbatterie 6 eingebaut. Die nun folgenden Programmablaufschritte werden über eine Software gesteuert.

Gemäß Fig. 1 wird die Trennsäule 10 equilibriert. Parallel dazu wird die Luft aus der Aufgabesäulenbatterie 6 entfernt. Über die Pumpe 2.3, das 3-Wege-2-Positions-Ventil 5.7 und über die 6-Wege-2-Positions-Ventile 3.1 und 3.3 wird mit Wasser die Luft aus einer der trocken verfüllten Aufgabesäulen 6.1 bis 6.6 entfernt, die als nächstes injiziert werden soll. Gleichzeitig wird über die Pumpe 2.1, die 6-Wege-2-Positions-Ventile 3.1 und 3.3 die Trennsäule 10 mit einem geeigneten Laufmittel equilibriert.

In Fig. 2 ist das Auftrennen des Substanzgemisches in der ersten Trennstufe an der Trennsäule 10 und die anschließende Adsorption der Fraktionen in einer Trennlinie mit den Auffangssäulen 7.1 bis 7.6 der Auffangssäulenbatterie 7 dargestellt.

Wenn die Luft aus einer der Aufgabesäulen 6.1 bis 6.6 entfernt ist, wird das Trennprogramm gestartet. Zunächst werden die 6-Wege-2-Positions-Ventile 3.3 und 3.5 geschaltet. Über eine Niederdruckventileinheit 1 mit den Niederdruckventilen 1.1 bis 1.3 können die Bestandteile der mobilen Phase mittels der Pumpeneinheit 2 in das System eingegeben werden. Über das Niederdruckventil 1.1 der Pumpe 2.1 und die Pumpe 2.1 wird mobile Phase transportiert, wobei dieses System sowohl isokratisch als auch mit einem Gradienten gefahren werden kann. Über das 6-Wege-2-Positions-Ventil 3.3 und die 7-Wege-6-Positions-Ventile 4.1/4.2 wird die mobile Phase von Pumpe 2.1 auf diejenige Aufgabesäule 6.1 bis 6.6 geführt, von der Probenmaterial bearbeitet werden soll. Von einer der Aufgabesäulen 6.1 bis 6.6 wird die zu trennende Probe auf die Trennsäule 10 überführt. Die aus der Trennsäule 10 austretenden getrennten Probekomponenten gelangen über ein 6-Wege-2-Positions-Ventil 3.4 und den Detektor 14.1 zu einem T-Stück 17, wo über die Pumpe 2.2 und das 6-Wege-2-Positions-Ventil 3.1 Wasser der mobilen Phase zugemischt wird. Die Menge des zugemischten Wassers richtet sich dabei nach der Polarität der zu trennenden Substanzen. Die durch Wasser erhöhte Polarität der mobilen Phase ermöglicht nun die Adsorption auf den Auffangssäulen 7.1 bis 7.6 der Auffangssäulenbatterie 7. Über das 6-Wege-2-Positions-Ventil 3.5 wird zunächst auf die Auffangssäulenbatterie 7 adsorbiert. Dabei werden nacheinander die Auffangssäulen 7.1 bis 7.6 mit Fraktionen belegt.

In Fig. 3 ist die Adsorption weiterer Fraktionen an den Auffangssäulen 8.1 bis 8.6 der Auffangssäulenbatterie 8 dargestellt. Wenn alle Auffangssäulen der Auffangssäulenbatterie 7 mit Fraktionen belegt sind, schalten die 6-Wege-2-Positions-Ventile 3.5 und 3.6 die Auffangssäulenbatterie 8 in den Eluentenstrom. Nun werden nacheinander die Auffangssäulen 8.1 bis 8.6 mit Fraktionen belegt.

In Fig. 4 ist die Adsorption von Fraktionen an die Auf-

fangssäulen 9.1 bis 9.6 der Auffangssäulenbatterie 9 dargestellt. Wenn alle Auffangssäulen 8.1 bis 8.6 der Auffangssäulenbatterie 8 mit Fraktionen belegt sind, schalten die 6-Wege-2-Positions-Ventile 3.6 und 3.7 die Auffangssäulenbatterie 9 in den Eluentenstrom. Nun werden nacheinander die Auffangssäulen 9.1 bis 9.6 mit Fraktionen belegt. In dem folgenden Ablaufschritt werden parallel die an den drei Auffangssäulenbatterien 7, 8 und 9 adsorbierten Fraktionen eluiert und auf entsprechend zugeordnete Trennsäulenbatterien 11, 12 und 13 weiter aufgetrennt.

Vor jeder Trennung werden die Trennsäulenbatterien 11, 12 und 13 equilibriert. In Fig. 5 ist die Equilibrierung der Trennsäulenbatterien 11, 12 und 13 dargestellt. Zur Equilibrierung wird mobile Phase über die Pumpe 2.1 das 6-Wege-2-Positions-Ventil 3.1 und 3.5 auf die Trennsäulen 11.1 bzw. 11.2 der Trennsäulenbatterie 11 geführt. Von dort wird die mobile Phase über das 6-Wege-2-Positions-Ventil 3.4 den Detektor 14.1 und einen Fraktionssammler 15.1 in den Abfall geführt. Parallel dazu werden die Trennsäulen 12.1 und 12.2 der Trennsäulenbatterie über die Pumpe 2.2 die 6-Wege-2-Positions-Ventile 3.1 und 3.6 sowie einen Detektor 14.2 und Fraktionssammler 15.2 equilibriert. Ebenso werden dazu parallel die Trennsäulen 13.1 und 13.2 über die Pumpe 2.3 das 6-Wege-2-Positions-Ventil 3.7 und das 3-Wege-2-Positions-Ventil 5.7 sowie einen Detektor 14.3 und einen Fraktionssammler 15.3 equilibriert.

In Fig. 6 ist die parallele Trennung der an den Auffangssäulenbatterien 7, 8 und 9 adsorbierten Fraktionen auf den Trennsäulenbatterien 11, 12 und 13 dargestellt. Zur Einleitung des Trennschrittes wird mobile Phase über die Pumpe 2.1 der Pumpeneinheit 2 und die 6-Wege-2-Positions-Ventile 3.1 und 3.5 auf die Auffangssäulenbatterie 7 geführt. Die erste eluierte Fraktion aus der Auffangssäulenbatterie 7 (z. B. von Auffangssäule 7.1) wird über das 6-Wege-2-Positions-Ventil 3.5 zur Trennsäulenbatterie 11 geleitet. Dort kann wahlweise softwaregesteuert eine der Trennsäulen 11.1 oder 11.2 zugeschaltet werden. Die getrennten Komponenten werden dann anschließend über die 6-Wege-2-Positions-Ventile 3.5 und 3.4 zum Detektor 14.1 geführt. Die Software in der elektronischen Steuereinheit wertet die Signale mit Hilfe von Peakerkennung aus und lenkt die getrennten Komponenten in die entsprechenden Vials des Fraktionssammlers 15.1. Gleichzeitig ist auch eine Zeitsteuerung des Fraktionssammlers 15.1 möglich.

Diese Zeitsteuerung kann automatisch aktiviert werden, wenn kein Peak den Detektor passiert.

Parallel dazu wird mobile Phase über die Pumpe 2.2 und die 6-Wege-2-Positions-Ventile 3.1 und 3.6 zur Auffangssäulenbatterie 8 gefördert. Die erste eluierte Fraktion aus der Auffangssäulenbatterie 8 (z. B. von der Auffangssäule 8.1) wird über das 6-Wege-2-Positions-Ventil 3.6 zur Trennsäulenbatterie 12 geleitet. Dort kann wahlweise softwaregesteuert eine der Trennsäulen 12.1 oder 12.2 zugeschaltet werden. Die getrennten Komponenten werden zum Detektor 14.2 geführt. Die Software wertet auch hier die Signale mit Hilfe von Peakerkennung aus und lenkt dann die getrennten Komponenten in die entsprechenden Vials des Fraktionssammlers 15.2. Auch dieser Fraktionssammler 15.2 kann zeitgesteuert werden. Diese Zeitsteuerung kann automatisch aktiviert werden, wenn kein Peak den Detektor passiert.

Parallel zu den Abläufen in zwei Trennlinien wird die dritte Trennlinie hinsichtlich der Einleitung des Trennschrittes aktiviert. Dazu wird die mobile Phase über Pumpe 2.3 sowie das 3-Wege-2-Positions-Ventil 5.7 und das 6-Wege-2-Positions-Ventil 3.7 zur Auffangssäulenbatterie 9 gefördert. Die erste eluierte Fraktion aus der Auffangssäulenbatterie 9 (z. B. von der Auffangssäule 9.1) wird über das Ventil 3.7 zur Trennsäulenbatterie 13 geleitet. Dort kann

wahlweise softwaregesteuert eine der Trennsäulen 13.1 oder 13.2 zugeschaltet werden. Die getrennten Komponenten werden zum Detektor 14.3 geführt. Die Steuerung des sich anschließenden Fraktionssammlers 15.3 erfolgt wie bereits beschrieben. Nachdem die jeweils ersten Fraktionen parallel bearbeitet worden sind, erfolgt zur Vorbereitung und der Trennung der nächsten Fraktionen erneut Equilibrierung der Trennsäulenbatterien 11, 12 und 13 (vgl. Fig. 5). Anschließend schalten die 7-Wege-6-Positions-Ventile 4.3/4.4, 4.5/4.6 und 4.7/4.8 an den Auffangsäulenbatterien 7, 8 und 9 weiter, so daß nun die zweiten Fraktionen bearbeitet werden können, wie in Fig. 6 dargestellt. Diese Vorgänge setzen sich solange fort bis alle Fraktionen bearbeitet worden sind.

Fig. 7 stellt das Equilibrieren der Auffangsäulen 7.1 bis 7.6 der Auffangsäulenbatterie 7 dar. In diesem Programmablaufschritt werden die Auffangsäulen 7.1 bis 7.6 mit Wasser gespült und so für den nächsten Lauf vorbereitet. Dies erfolgt sequentiell über die Pumpe 2.2, die 6-Wege-2-Positions-Ventile 3.1, 3.5, 3.6, 3.7 sowie die 7-Wege-6-Positions-Ventile 4.3/4.4 der Auffangsäulenbatterie 7. Das Equilibrieren der Auffangsäulenbatterien 8 und 9 erfolgt analog. Die 6-Wege-2-Positions-Ventile 3.5 und 3.6 werden geschaltet und über die Pumpe 2.2 die 6-Wege-2-Positions-Ventile 3.1, 3.5, 3.6, 3.7 sowie die 7-Wege-6-Positionsventile 4.5/4.6 der Auffangsäulenbatterie 8 erfolgt das Equilibrieren der Auffangsäulen 8.1 bis 8.6. Anschließend werden die 6-Wege-2-Positions-Ventile 3.6 und 3.7 geschaltet und über die Pumpe 2.2 die 6-Wege-2-Positions-Ventile 3.1, 3.5, 3.6, 3.7 sowie die 7-Wege-6-Positionsventile 4.7/4.8 der Auffangsäulenbatterie 9 erfolgt das Equilibrieren der Auffangsäulen 9.1 bis 9.6. Nach diesem Programmablauf werden die 7-Wege-6-Positions-Ventile 4.1/4.2 der Aufgabebatterie 6 auf die nächste Aufgabesäule (z. B. 6.2) geschaltet und der gesamte Programmablauf beginnt von vorn.

(Ablaufschritt 1: Equilibrieren der Trennsäule 10 und Entlüften der Aufgabesäule 6.2, dargestellt in Fig. 1 usw.).

Nach Bearbeitung dieser zweiten Probe kann die folgende Aufgabesäule 6.3 in den Eluentenstrom geschaltet werden. Da bereits abgearbeitete Probeaufgabesäulen jederzeit durch neue ersetzt werden können, ist ein kontinuierlicher Betrieb mit einer unbegrenzten Anzahl von Proben möglich.

Während des ersten und zweiten Trennschrittes werden über die Detektoren 14.1, 14.2 und 14.3 Chromatogramme, Retentionsdaten und Spektren gesammelt, direkt in einem Rechner verarbeitet und mit den Daten bekannter Substanzen verglichen. Somit lassen sich bereits online bekannte Substanzen identifizieren und aussortieren. Im Zweifelsfall können noch weitere Daten, die offline nach Trennung und Isolierung gewonnen werden, zur Identifikation herangezogen werden.

Bezugszeichenliste

1 Niederdruckventileinheit

1.1 Niederdruckventil

1.2 Niederdruckventil

1.3 Niederdruckventil

2 Pumpeneinheit

2.1 Pumpe

2.2 Pumpe

2.3 Pumpe

3 6-Wege-2-Positions-Ventil

3.1 6-Wege-2-Positions-Ventil

3.3 6-Wege-2-Positions-Ventil

3.4 6-Wege-2-Positions-Ventil

3.5 6-Wege-2-Positions-Ventil

3.6 6-Wege-2-Positions-Ventil

3.7 6-Wege-2-Positions-Ventil

4 7-Wege-6-Positions-Ventil

4.1 7-Wege-6-Positions-Ventil

4.2 7-Wege-6-Positions-Ventil

4.3 7-Wege-6-Positions-Ventil

5 4.4 7-Wege-6-Positions-Ventil

4.5 7-Wege-6-Positions-Ventil

4.6 7-Wege-6-Positions-Ventil

4.7 7-Wege-6-Positions-Ventil

4.8 7-Wege-6-Positions-Ventil

10 5 3-Wege-2-Positions-Ventil

5.1 3-Wege-2-Positions-Ventil

5.2 3-Wege-2-Positions-Ventil

5.3 3-Wege-2-Positions-Ventil

5.4 3-Wege-2-Positions-Ventil

15 5.5 3-Wege-2-Positions-Ventil

5.6 3-Wege-2-Positions-Ventil

5.7 3-Wege-2-Positions-Ventil

6 Aufgabesäulenbatterie

7.1 Aufgabesäule

20 7.2 Aufgabesäule

7.3 Aufgabesäule

7.4 Aufgabesäule

7.5 Aufgabesäule

7.6 Aufgabesäule

25 7 Aufgabesäulenbatterie

7.1 Aufgabesäule

7.2 Aufgabesäule

7.3 Aufgabesäule

7.4 Aufgabesäule

30 7.5 Aufgabesäule

7.6 Aufgabesäule

8 Aufgabesäulenbatterie

8.1 Aufgabesäule

8.2 Aufgabesäule

35 8.3 Aufgabesäule

8.4 Aufgabesäule

8.5 Aufgabesäule

8.6 Aufgabesäule

9 Aufgabesäulenbatterie

40 9.1 Aufgabesäulen

9.1 Aufgabesäulen

9.2 Aufgabesäulen

9.3 Aufgabesäulen

9.4 Aufgabesäulen

45 9.5 Aufgabesäulen

9.6 Aufgabesäulen

10 Trennsäule

11 Trennsäulenbatterie

11.1 Trennsäule

50 11.2 Trennsäule

12 Trennsäulenbatterie

12.1 Trennsäule

12.2 Trennsäule

13 Trennsäulenbatterie

55 13.1 Trennsäule

13.2 Trennsäule

14 Detektoren

14.1 Detektor

14.2 Detektor

60 14.3 Detektor

15 Fraktionssammler

15.1 Fraktionssammler

15.2 Fraktionssammler

15.3 Fraktionssammler

65 16 Abfall

16.1 Abfall

16.2 Abfall

17 T-Stück

Patentansprüche

1. Verfahren zur schnellen flüssigchromatographischen Trennung und Identifizierung von Substanzen, **dadurch gekennzeichnet**, daß Substanzgemische in einer softwaregesteuerten schnellen flüssigchromatographischen Zweistufentrennung in der ersten Stufe vorgetrennt und in der zweiten Stufe die vorgetrennten und in Auffangssäulen abgelegten Fraktionen in mindestens zwei Trennlinien parallel fein aufgetrennt, die fein aufgetrennten Fraktionen parallel identifiziert und parallel isoliert werden. 5
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der ersten Trennstufe die Vortrennung von Substanzgemischen nacheinander und in der zweiten Stufe die Feintrennung nacheinander und/oder parallel erfolgt. 15
3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein Detektor (14.1) sowohl nach der ersten Trennstufe als auch nach der zweiten Trennstufe genutzt wird. 20
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die in den Trennlinien aufgetrennten und isolierten Substanzen einer weiteren Reinigungsprozedur insbesondere einer adsorptiven Reinigung unterzogen werden. 25
5. Vorrichtung zur schnellen flüssigchromatischen Trennung und Identifikation von Substanzen bestehend aus mehreren Trenn- und Auffangssäulen sowie Aufgabesystemen Detektoren- und Fraktionssammler, deren Zusammenwirken über eine zentrale Steuereinheit steuerbar ist, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer Trennsäule (10) mehrere parallele flüssigchromatographische Trennlinien, bestehend aus je einer Kombination von Trennsäulenbatterien (11, 12, 13) mit Auffangssäulenbatterien (7, 8, 9), Detektoreinheiten (14) und Fraktioniersansamlereinheiten (15), nachgeordnet sind, daß eine Pumpeneinheit (2) bestehend aus drei Pumpen (2.1, 2.2, 2.3) zur Förderung der mobilen Phase sowohl mit der Trennsäule (10) als auch mit den Trennlinien funktionell verbunden ist und daß softwaremäßig schaltbare Mehrwegeventile zwischen den einzelnen Funktionseinheiten angeordnet sind. 30 35 40
6. Vorrichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß vor jeder Trennlinie je ein Mehrwegeventil (3.5, 3.6, 3.7) angeordnet ist. 45
7. Vorrichtung nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß den Trennlinien nachgeschaltet weitere Auffangssäulen angeordnet sind. 50

Hierzu 7 Seite(n) Zeichnungen

55

60

65

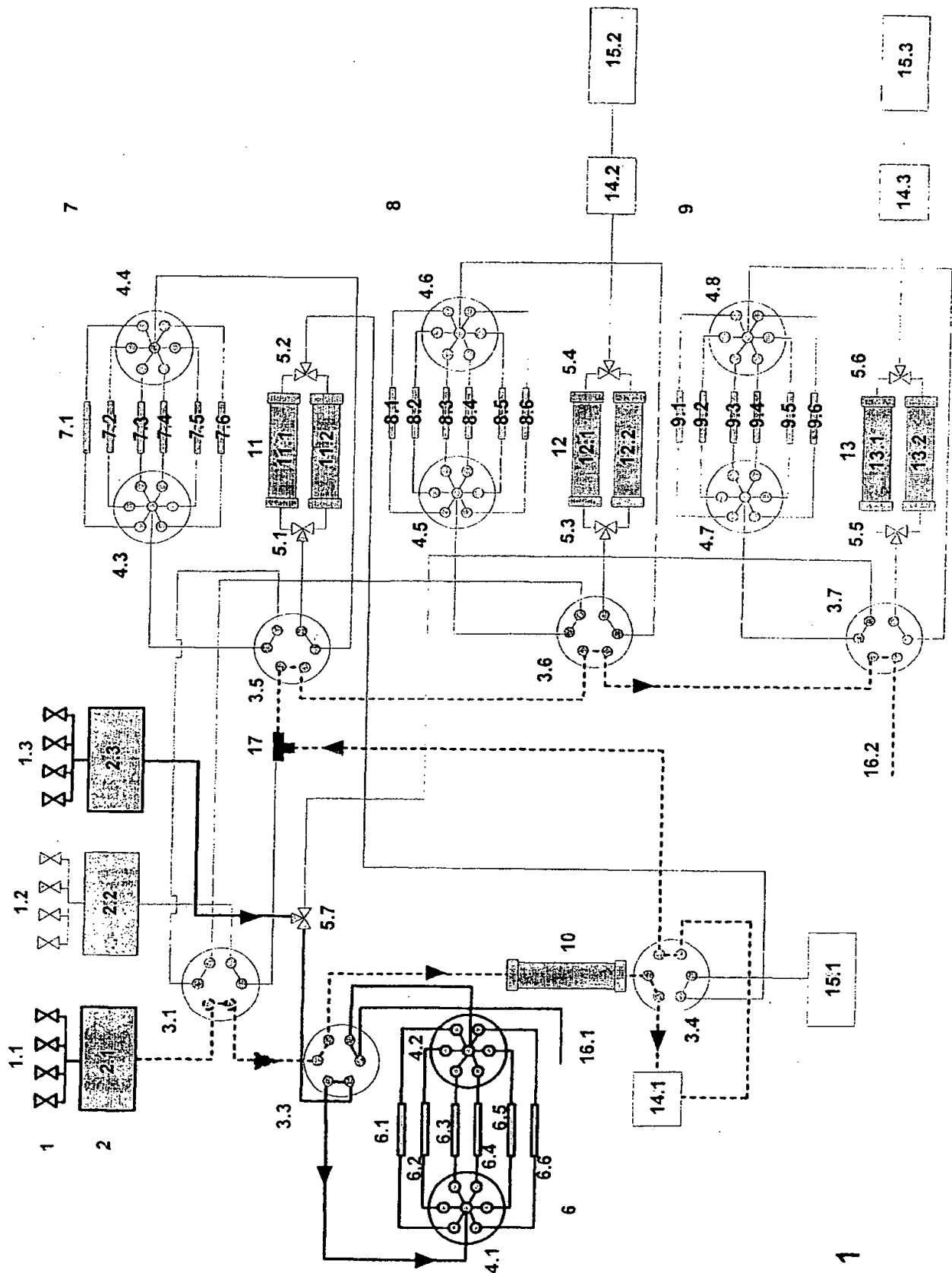


Fig. 1

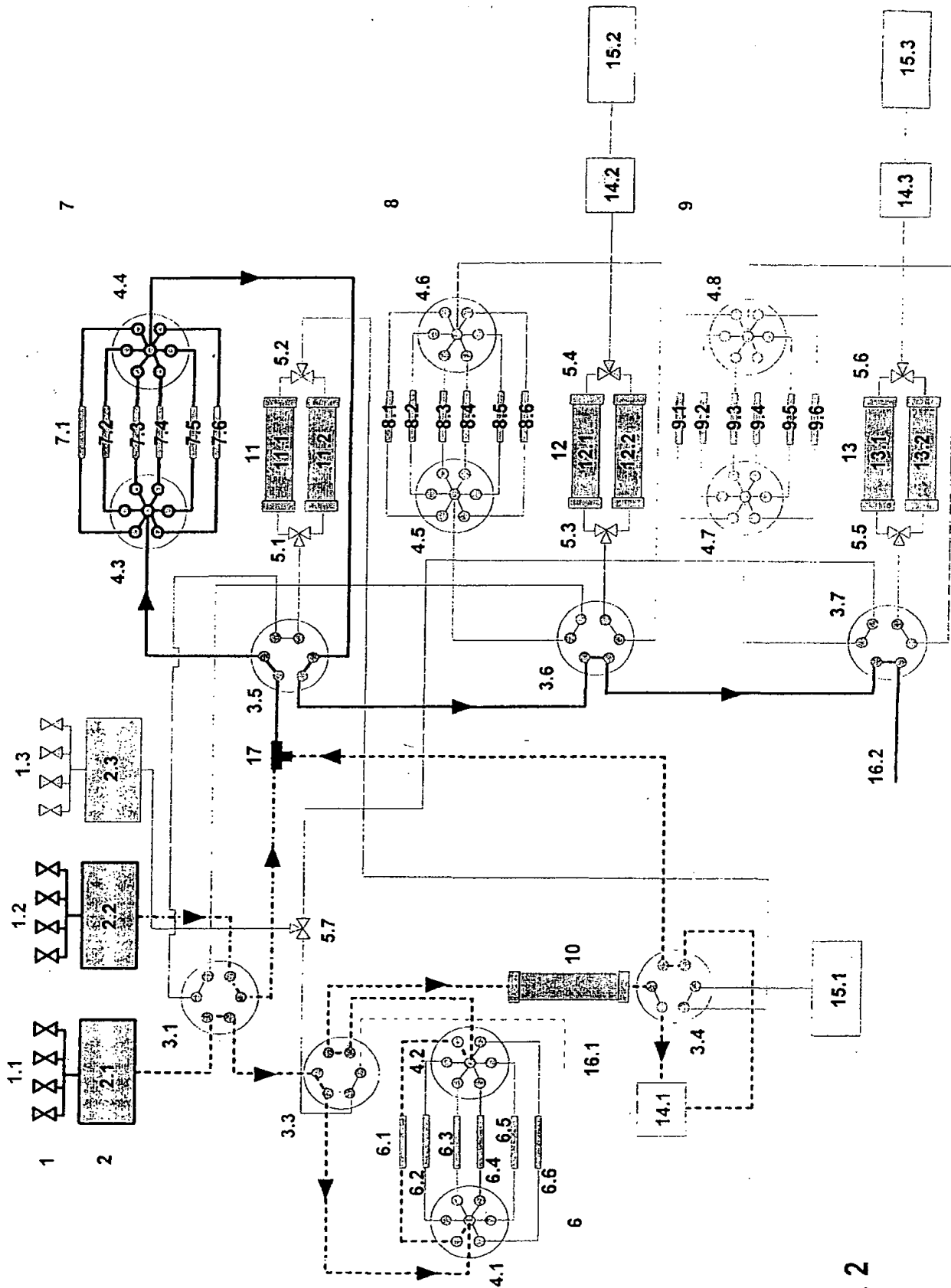


Fig. 2

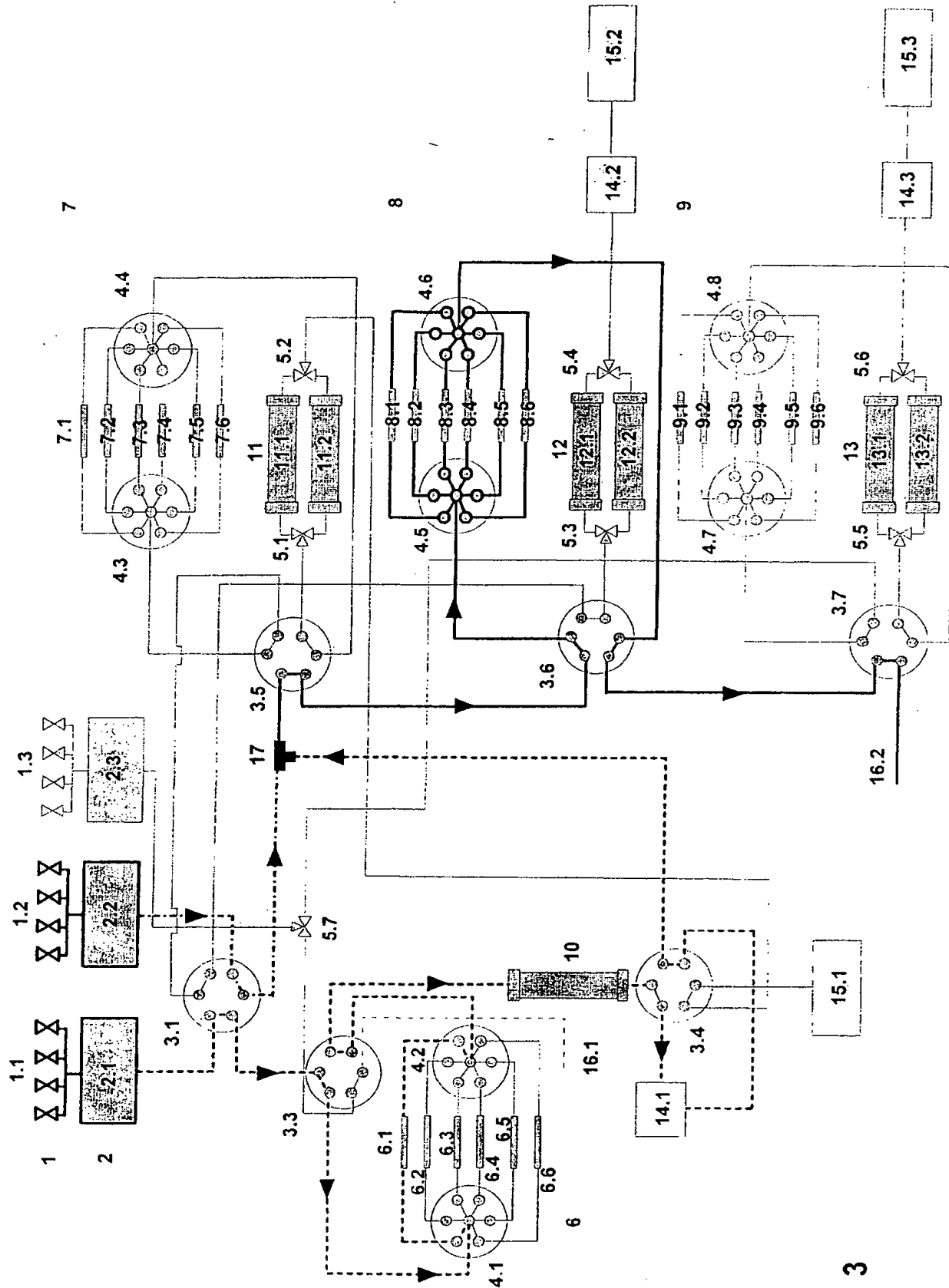


Fig. 3

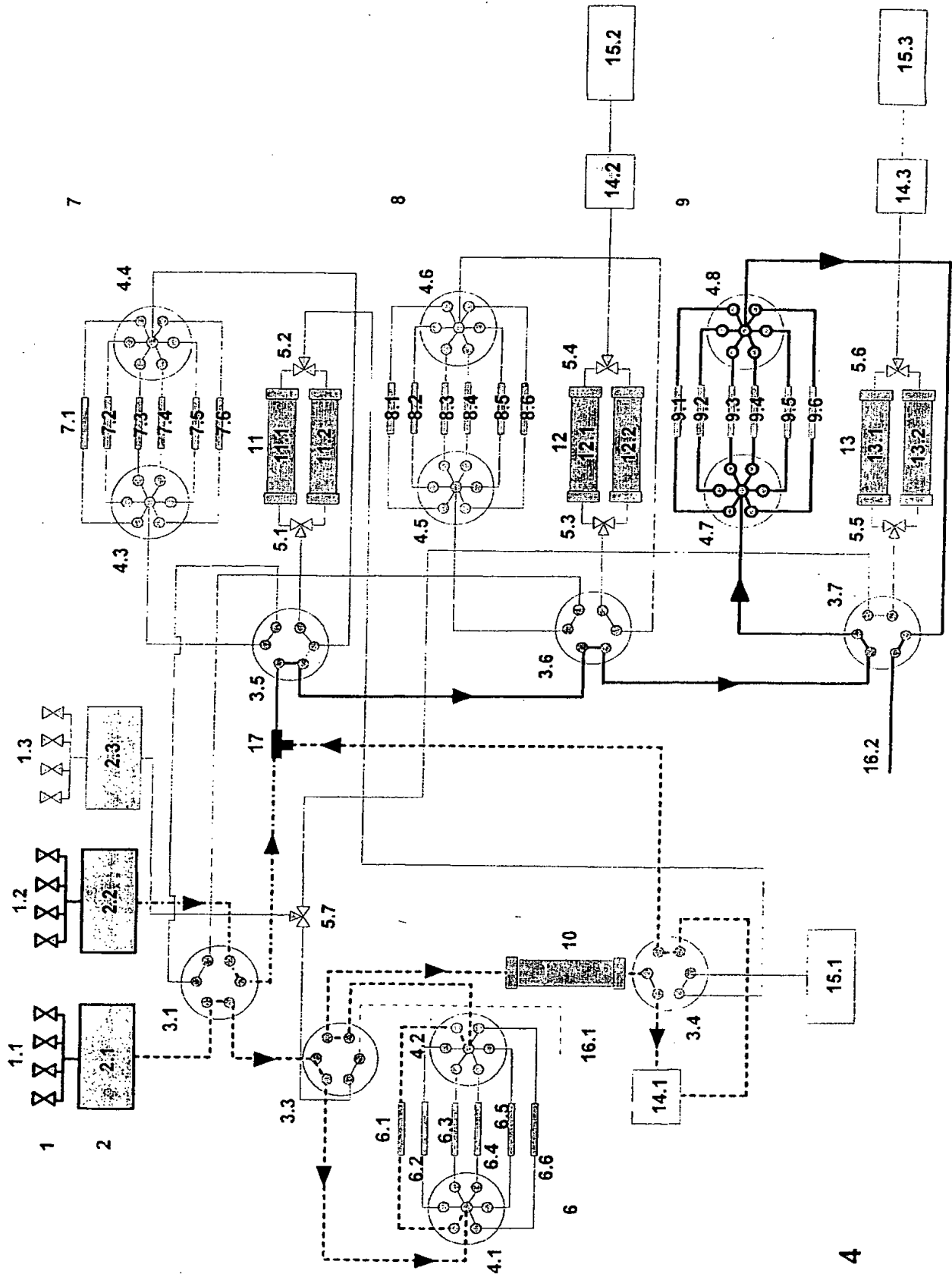


Fig. 4

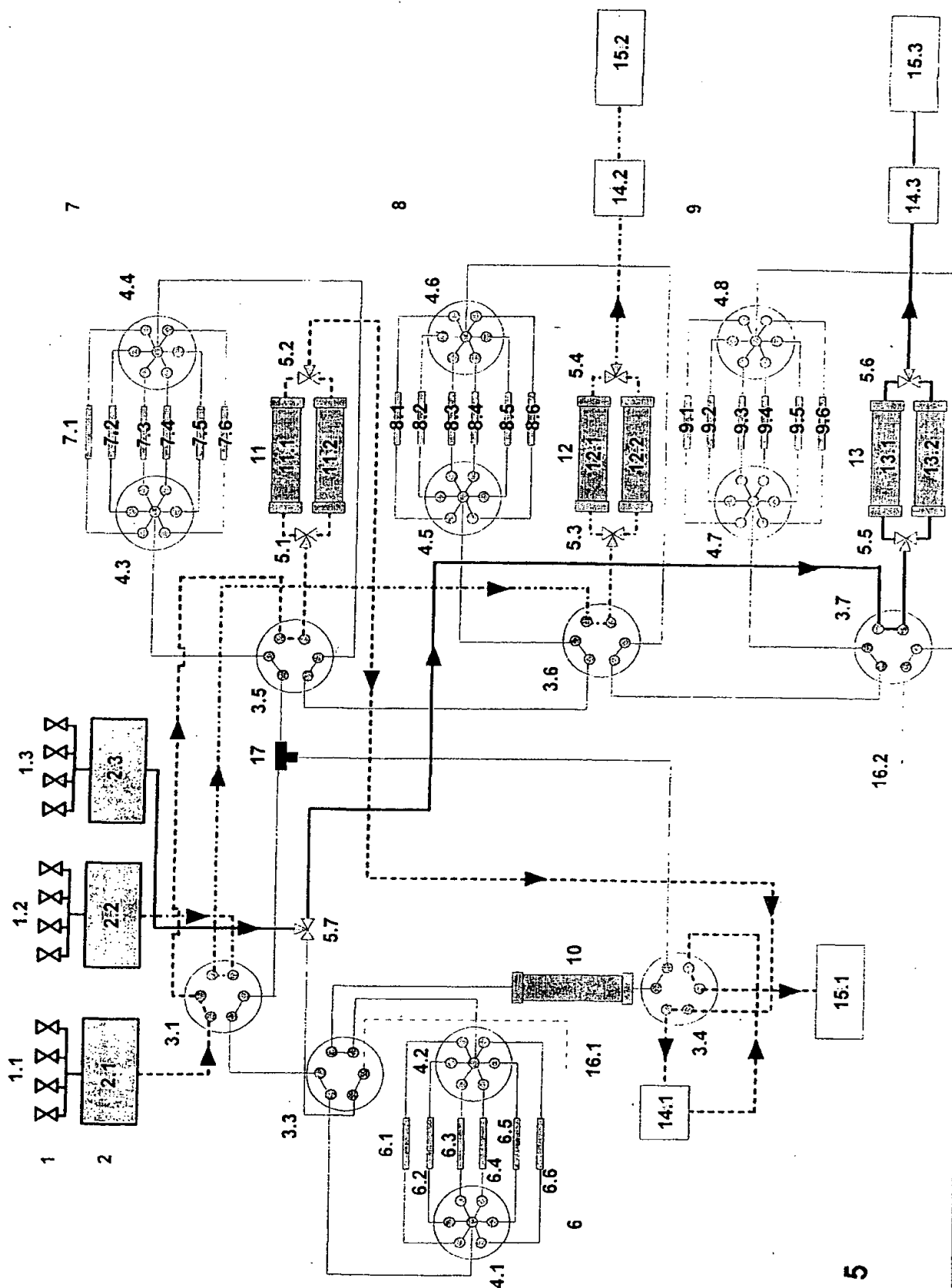


Fig. 5

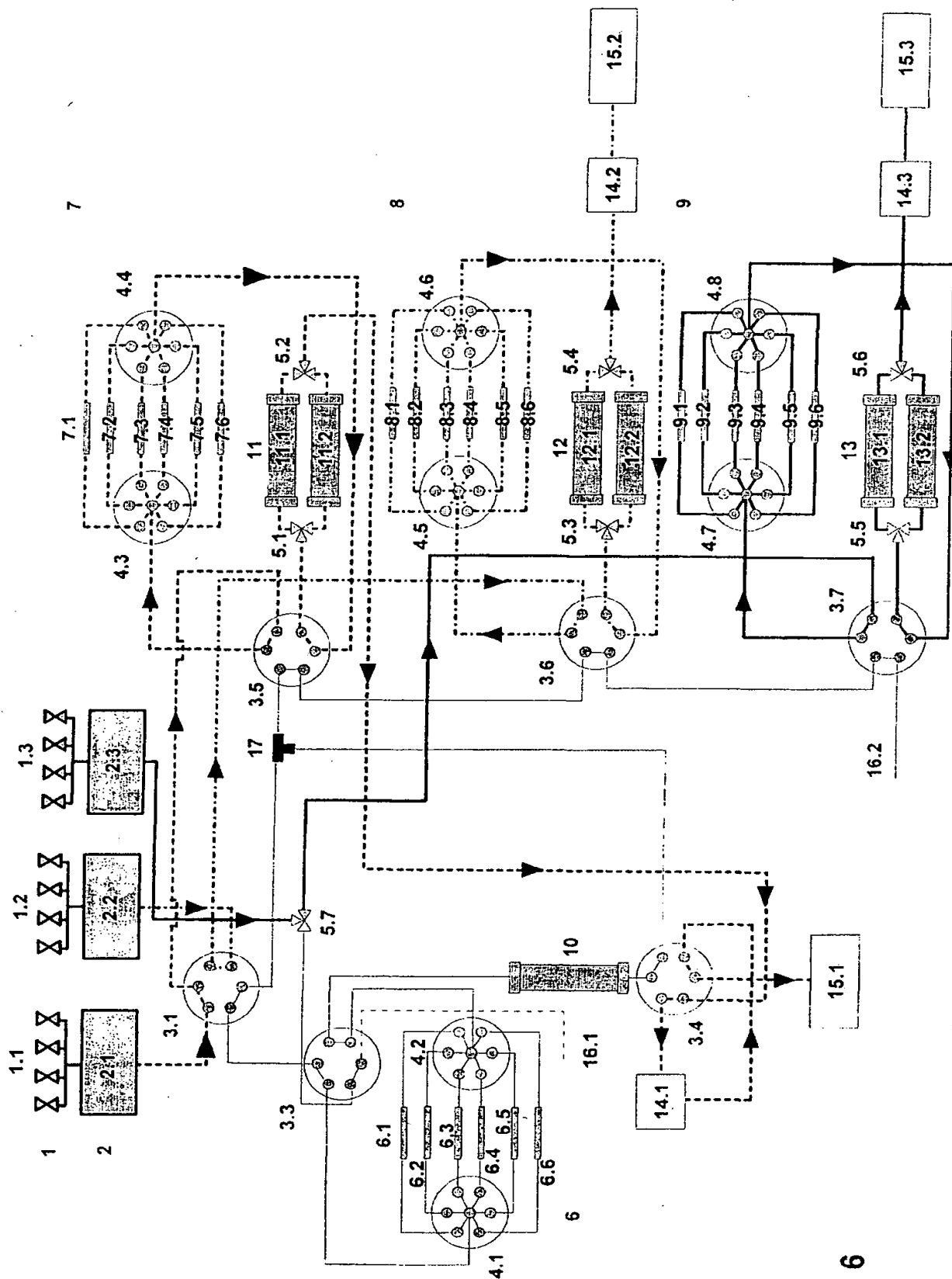


Fig. 6

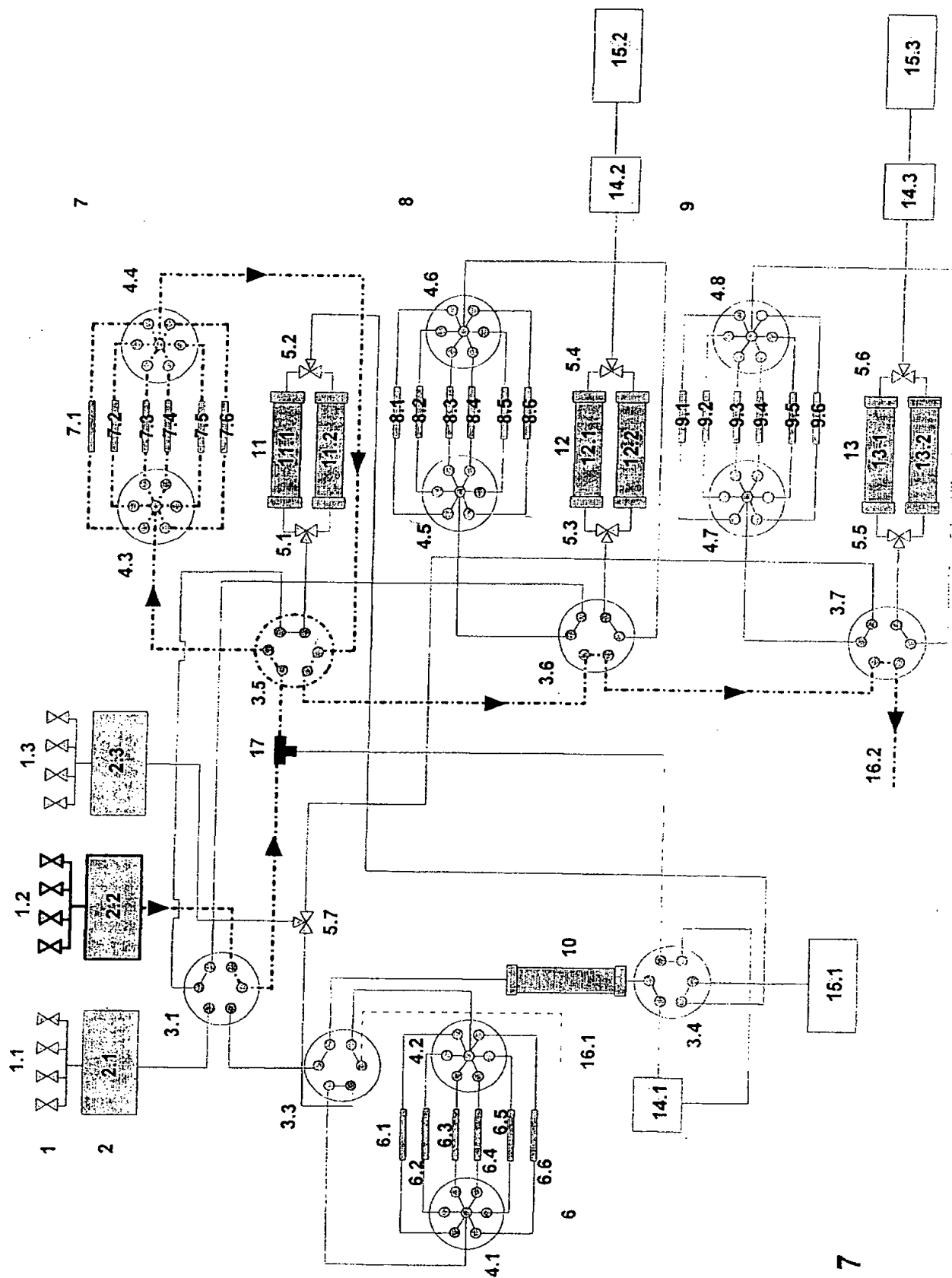


Fig. 7